

Veränderungen des menschlichen Parotis-
speichels durch Telekobaltbestrahlung
bei malignen Tumoren der Nase und des
Rachens

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

1973

vorgelegt von
Theodor Becker
aus Eppelsheim

Mainz 1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0070

Veränderungen des menschlichen Parotis-
speichels durch Telekobaltbestrahlung
bei malignen Tumoren der Nase und des
Rachens

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Theodor Becker
aus Eppelsheim

Mainz 1972

Veränderungen des menschlichen Parotis-
speichels durch Teilstrahlbestrahlung
bei malignen Tumoren der Nase und des
Rachens



Fachbereichsdekan: Professor Dr. H. Langendorf

Referent: Professor Dr. J. Gosepath

Korreferent: Professor Dr. W. Kley

Tag der mündl. Prüfung: 20.6.1973

Table of Contents

Page

I. Introduction	1
II. Theoretical Framework	2
A. Conceptualization	2
B. Methodology	3
C. Data Collection	4
D. Analysis	5
III. Results and Discussion	6
A. Descriptive Statistics	6
B. Inferential Statistics	7
C. Interpretation	8
IV. Conclusion	9
V. References	10
VI. Appendix	11
A. Raw Data	11
B. Statistical Tables	12
C. Figures	13
D. Additional Information	14
VII. Glossary	15
VIII. Bibliography	16
IX. Index	17
X. Acknowledgments	18
XI. About the Author	19
XII. Contact Information	20

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung	1
B Material und Methode	3
1) Untersuchungsgut	3
2) Speichelabnahme	4
a) Zeitpunkt	4
b) Stimulation	4
c) Technik	5
3) Aufarbeitung und Konservierung der Speichelproben	6
C Analytik	7
a) Bestimmung der Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium	7
b) Bestimmung der Alpha-Amylase	7
c) Einheiten	7
D Ergebnisse	9
a) Speichelsekretion	9
b) Veränderungen der Elektrolytkonzentrationen	11
c) Veränderungen der Alpha-Amylasekonzentrationen	21
d) Nachuntersuchungen	24
E Zusammenfassung	25
F Schlußfolgerungen	26
Literaturverzeichnis	29

A. EINLEITUNG

Bei malignen Tumoren der Nase und des Pharynx stellt neben der Operation die Telekobaltbestrahlung einen Hauptbestandteil der Therapie dar.

Zwangsweise liegen dabei meist die nicht erkrankten Parotisdrüsen und oft auch die übrigen Speicheldrüsen im Strahlenfeld. Im Verlaufe der Bestrahlung kann beobachtet werden, daß mit steigender Strahlendosis die Speichelsekretion nachläßt und eine starke Mundtrockenheit auftritt. Außerdem kommt es trotz intensiver Mundpflege während der Bestrahlung zu Entzündungen der Mundschleimhaut mit oft massiven Epitheldefekten. Dies erklärt sich als eine direkte Wirkung der ionisierenden Strahlen, aber auch als eine Folge der nachlassenden Speichelsekretion. Wegen der geringen Speichelmenge fehlt zusätzlich die physiologische Reinigung der Mundhöhle, was wiederum zur Verstärkung der entzündlichen Veränderungen beiträgt.

Nach der Bestrahlung kann außerdem eine massive Karies der Zähne beobachtet werden.

Nach R.M. FRANK et al.³⁾ verursacht nicht die direkte Bestrahlung der Zähne und des Kiefers die Zahnkaries, sondern die Bestrahlung der Speicheldrüsen und die damit verbundene quantitative und qualitative Änderung des Speichels.

Infolge der Trockenheit und Entzündung in der Mundhöhle und den damit verbundenen Beschwerden ist es den Patienten unmöglich, feste Speisen zu essen. Die Ernährung während der Strahlenbehandlung muß daher aus breiiger oder flüssiger und leicht verdaulicher Kost bestehen, da infolge des fehlenden Speichels (nach den GEIGY-Tabellen⁴⁾ normalerweise etwa 1 - 1,5 l pro Tag) auch die Mengen-Darmfunktion beeinträchtigt ist.

Außerdem darf diese Kost weder gesalzen, noch mit sonstigen Gewürzen schmackhaft gemacht werden, da dies zusätzlich erhebliche Schmerzen verursachen würde.

Die Frage, ob und wie die oft erheblichen und langdauernden Beschwerden unserer bestrahlten Patienten eine Linderung erfahren könnten, veranlaßte uns, Veränderungen der Menge und der Zusammensetzung des Parotisspeichels zu untersuchen.

Daher war es Aufgabe unserer Untersuchung, festzustellen,

- a) ab welcher Strahlendosis die Speichelproduktion nachläßt, bzw. sistiert;
- b) welche Veränderungen die Zusammensetzung des Speichels in Abhängigkeit von der Strahlendosis erfährt;
- c) zu welchem Zeitpunkt nach der Bestrahlung die Speichelproduktion der Parotisdrüsen wieder beginnt.

B. MATERIAL UND METHODE

1) Untersuchungsgut

Für unsere Untersuchungen stellten sich anfänglich 21 Patienten zur Verfügung, die in den Jahren 1967 - 1968 in der Mainzer Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik in stationärer Behandlung standen.

Es ergab sich jedoch eine Verminderung dieser Zahl auf 12 Patienten. Bei einem Patienten wurde gleichzeitig eine zytostatische Behandlung durchgeführt; zwei Patienten sind während ihres stationären Aufenthaltes verstorben; ein Patient mußte wegen Unverträglichkeit von Pilocarpin von den Untersuchungen ausgeschlossen werden; die übrigen Patienten (fünf Frauen) baten eindringlich, von den langdauernden und als unangenehm empfundenen Untersuchungen befreit zu werden. Die Patienten mußten für jede Untersuchung, einschließlich der notwendigen Vorbereitungen (Sondierung, Bougierung, Einführen und Fixieren des Polyäthylenschlauches, Pilocarpininjektion) eine bis eineinhalb Stunden ausharren.

Unter den untersuchten Patienten befanden sich 11 Männer und eine Frau.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 58 Jahre, wobei der jüngste Patient 42 und der älteste 75 Jahre alt war. Bei diesen Patienten waren im Bereich des Nasenrachenraumes, der Tonsillen und der Zunge z.T. inoperable Tumoren festgestellt worden, die einer Strahlenbehandlung zugeführt werden mußten.

In keinem Falle konnten bei der klinischen Untersuchung der Parotisdrüsen (Inspektion, Palpation, Beobachtung des Speichelflusses) krankhafte Veränderungen festgestellt werden. Die Bestrahlung erfolgte täglich außer sonntags mit einer Dosissteigerung von 200 Gamma-R pro Tag. Die Gesamtstrahledosis betrug bei jedem Patienten 8000 Gamma-R. Bei allen Patienten lagen beide Parotisdrüsen im Strahlenfeld.

2) Speichelabnahme

a) Zeitpunkt

Wir entnahmen die Speichelproben vormittags zwischen 10 und 11.30 Uhr. Zu diesem Zeitpunkt waren die Patienten nicht mehr oder noch nicht durch die Radiotherapie in Anspruch genommen. Außerdem hatte dies für uns den Vorteil, daß wir zu dieser Zeit - also kurz vor dem Essen - den Reflex des Speichelflusses durch die Vorstellung von Speisen ausnutzen konnten.

b) Stimulation

Bei allen Untersuchungen führten wir eine Stimulation der Speicheldrüsen durch, um für die Analyse des Speichels gleiche Untersuchungsbedingungen zu schaffen, und um möglichst lange Speichel gewinnen zu können.

Die Stimulation der Speicheldrüsen kann mechanisch - durch Kauen, chemisch - durch schwache Säuren, durch psychische Assoziationen oder durch Parasympathomimetica erzielt werden.

Wir verwendeten das Parasympathomimeticum Pilocarpin als Stimulans.

Seine Wirkung auf Atmung, Herz und Kreislauf mußten jedoch als störende Nebenwirkung betrachtet werden.

Wir injizierten pro 10 kg Körpergewicht 0,1 ml 0,01-%iges Pilocarpinum hydrochloricum subcutan in den Oberschenkel. Bei allen Patienten machte sich daraufhin ein zunehmender Speichelfluß bemerkbar. Die Wirkung setzte 5-10 Minuten nach der Injektion ein.

Als Nebenwirkungen traten ein subjektives Wärmeempfinden, eine verstärkte Schweißsekretion und ein Brennen der Haut an der Injektionsstelle auf. Diese Nebenwirkungen konnten jedoch to-

leriert werden. Um schwerer wiegende Nebenwirkungen auf Atmung und Herz- und Kreislauffunktion sofort beheben zu können, hatten wir bei allen Untersuchungen Atropin als Antidot injektionsbereit.

c) Technik

Zur Gewinnung des Parotisspeichels wurde in den Ausführungsgang einer Glandula Parotis ein etwa 15 cm langer Polyäthylenschlauch mit einem Durchmesser von 0,2 - 0,4 mm eingeführt.

Um das Einführen des Schlauches zu erleichtern, war dieser an einem Ende ausgezogen. Der Stenon'sche Gang war vorher mit Silbersonden zunehmenden Kalibers geringfügig erweitert worden. Um ein Herausgleiten des Polyäthylenschlauches aus dem Parotisausführungsgang zu verhindern, wurde er mittels eines Gazetupfers zwischen Wange und oberer Zahnreihe fixiert.

Pilocarpin wurde injiziert, nachdem der Schlauch in den Gang eingeführt worden war. Dies war wegen der Schwierigkeiten bei der Einführung des Schlauches in den Gang notwendig, da sonst die Wirkung des Pilocarpins eintrat, bevor der Schlauch in dem Ausführungsgang der Parotis lag und der Speichel für die Untersuchung verloren ging.

Den Speichel ließen wir aus dem Polyäthylenschlauch in ein daruntergehaltenes Probenfläschchen der Firma Eppendorf, Hamburg, ebenfalls aus Polyäthylen, tropfen. Diese Fläschchen, die maximal 1,5 ml Flüssigkeit aufnehmen können, finden Verwendung bei Bestimmungen nach Mikromethoden. Sie eignen sich auch gut zur Aufbewahrung kleiner Volumina, da sie mit einem anhängenden Deckel verschließbar sind und platzsparend aufbewahrt werden können.

Zusätzlich sind sie fast steril, frei von Detergentien oder anderen Chemikalien, so daß empfindliche biochemische Substanzen, wie Fermente nicht beeinträchtigt werden.

Da wir zur Analyse des Speichels höchstens 70 Mikroliter (je 20 Mikroliter für die Elektrolytbestimmung und 10 Mikroliter für die Bestimmung der Alpha-Amylase) benötigten, konnten wir die für die Patienten unangenehme Speichergewinnung abbrechen, sobald wir etwa 300 - 500 Mikroliter Speichel gewonnen hatten. Diese Mindestmenge war erforderlich, um Verluste beim Zentrifugieren und Pipettieren tolerieren zu können.

3) Aufarbeitung und Konservierung der Speichelproben

Die Probenfläschchen wurden nach der Speichelentnahme 5 Minuten bei 10 000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, um eine Veränderung der Speichelzusammensetzung durch Bakterien und den Zerfall von Epithelien weitgehend zu verhindern.

Der Überstand wurde in ein unbenutztes Probenfläschchen dekantiert, verschlossen, beschriftet und bei minus 30 Grad Celsius tiefgefroren.

Wichtig war, daß der Speichel während dieser Aufarbeitung nicht mit den Händen in Berührung kam, um eine Verunreinigung mit Schweiß zu vermeiden. Aus demselben Grunde mußte darauf geachtet werden, daß die Innenfläche und der Deckel eines Probenfläschchens nicht berührt wurden.

C. ANALYTIK

a) Bestimmung der Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium

Die Bestimmung der Elemente Na^+ , K^+ , Ca^{++} erfolgte flammenphotometrisch mit einem Eppendorf-Flammenphotometer.

Die Wellenlängen betrugen für Na^+ 589 nm, für K^+ 766,5 nm und für Ca^{++} 622 nm.

Die Herstellung der Lösungen wurde nach der Vorschrift des Herstellers V 750-A der Firma Eppendorf²⁾, Gerätebau Netheler und Hinz, Hamburg, vorgenommen. Bei unseren Untersuchungen wurde gemäß der Vorschrift eine Verdünnung des Speichels 1:51 hergestellt. Dazu wurden 20 Mikroliter Speichel mit 1000 Mikroliter Null-Lösung versetzt und in der Acetylenflamme als Brenngas für das Flammenphotometer zerstäubt. Die Werte konnten auf der lineargeteilten Skala direkt in mval/l abgelesen werden.

b) Bestimmung der Alpha-Amylase

Die Bestimmung der Alpha-Amylase wurde nach der Methode von Street-Close ausgeführt.

Dabei dient die Stärkefraktion Amylose als Substrat zur Aktivitätsbestimmung.

Bei unseren Untersuchungen wurden je 10 Mikroliter Speichel 1:10 mit Aqua bidest. verdünnt und 1000 Mikroliter Puffer-Substrat 5 Minuten bei 37°C getrennt vorgewärmt.

Anschließend wurden Puffer-Substrat und Speichel gemischt und 15 Minuten bei 37°C inkubiert. Danach wurde die Reaktion mit 10 ml Aqua bidest. abgestoppt und Jodlösung als Farbreagenz hinzugegeben.

Die entstandene Blaufärbung der Analyse wurde spektralphotometrisch mit dem gleichzeitig angesetzten Blindwert verglichen.

Da die Extinktionsabnahme der abgebauten Substratmenge proportional war, ließ sich die Amylase-Konzentration nach folgender Formel berechnen:

Enzymkonzentration =

Extinktion des Blindwertes minus Extinktion der Analyse dividiert durch

Extinktion des Blindwertes mal Eintausend

in Street-Close Einheiten pro 100 ml.

Bei diesen Untersuchungen wurden die Reagentien der Firma E. Merck, Darmstadt verwendet.

c) Einheiten

Die experimentell ermittelten Konzentrationen von Na^+ , K^+ und Ca^{++} wurden in mval/l und von Alpha-Amylase in Street-Close Einheiten/100 ml angegeben.

1 Street-Close Einheit ist die Enzymmenge, die 20 mg Amylose bei pH 7,0 und 37°C in 15 Minuten hydrolysiert.

D. ERGEBNISSE

a) Speichelsekretion

Jeder Patient erhielt eine Telekobaltbestrahlungsdosis von 8000 Gamma-R.

Die Speichelabnahme konnte jedoch bei keinem Patienten bis zum Ende der Strahlentherapie durchgeführt werden.

Je nachdem, bis zu wieviel Gamma-R die Speichelabnahme möglich war, haben wir die Patienten in Gruppen eingeteilt.

Dabei ergaben sich 3 Gruppen zu je 4 Patienten:

Gruppe I	- 0 - 600	Gamma-R-	Pat.	Di, Bo, Ro, Wi
Gruppe II	- 0 - 1000	Gamma-R-	Pat.	Ha, Ste, En, Be
Gruppe III	- 0 - 1800	Gamma-R-	Pat.	Sch, Wo, Sto, Fl

Bei einer Bestrahlungsdosis von 1800 Gamma-R mußten wir die Untersuchungsreihe abbrechen. Dies hatte verschiedene Ursachen. Infolge der Bestrahlung kam es zu unterschiedlich starken Reaktionen der Mundschleimhaut, die mit Rötung und Schwellung begannen.

Da die Papille des Parotisausführungsganges ebenfalls oedematös verändert war, wurden die Sondierungen erschwert und schließlich unmöglich.

Bei dem Patienten Di kam es nach einer Strahlenapplikation von 600 Gamma-R bei Aufweitung der Papille wiederholt zu leichten Blutungen, wodurch der Speichel für unsere Untersuchungen unbrauchbar wurde.

Nach einer Strahlendosis von 1600 Gamma-R konnten wir auf der Mundschleimhaut weißliche Beläge als Ausdruck der stattgefundenen Epitheliolyse beobachten, bei deren Berührung es zu geringfügigen Blutungen kam.

Die Begrenzung unserer Untersuchungen wurde jedoch primär durch die starke Verminderung der Speichelsekretion bedingt. Der Speichel wurde zusätzlich zähflüssiger.

Bei histologischen Untersuchungen bestrahlter Speicheldrüsen konnte GRÜNBERG^{5,6)} durch die PAS-Reaktion in den Drüsenläppchen und in den Ausführungsgängen PAS-positives Sekret darstellen, das dort liegen blieb "entweder infolge einer strahlenabhängigen Veränderung des mukösen Sekretes selbst oder durch die gleichzeitige Schädigung des serösen Drüsenanteils" (GRÜNBERG^{5,6)}).

Das Nachlassen des Parotisspeichels während der Strahlentherapie ist nach HÜLSE⁸⁾ durch die Strahlenreaktion im Bereich der Speicheldrüsen bedingt. Diese läuft in 3 Stadien ab:

1. Frühreaktion, d.h. vorübergehende Verringerung der Speichelsekretion.
2. Eigentliche Trockenperiode (nach Einstrahlen einer Herddosis von etwa 1500 R, bei individuellen Varianten); in dieser Zeit kommt es zu einer vakuomigen Degeneration der Drüsenzellen.
3. Dauernde Veränderungen mit völligem Schwund des Drüsenparenchyms.

Bei unseren Patienten konnte jedoch in keinem Falle die Verringerung der Speichelsekretion als vorübergehend verifiziert werden.

Wir konnten beobachten, daß mit zunehmender Strahlendosis die Zeit für die Gewinnung der erforderlichen Speichelmengen stets zunahm.

Während wir - nach Pilocarpinstimulierung - vor und zu Beginn der Strahlentherapie nur etwa 2 - 5 Minuten zur Gewinnung von 0,5 ml Speichel benötigten, brauchten wir dazu ab Strahlendosen von 800 - 1000 Gamma-R etwa 20 - 30 Minuten.

Konnten innerhalb von 30 Minuten nach Pilocarpininjektion nicht wenigstens 500 Mikroliter Speichel gewonnen werden, so wurde die Untersuchung abgebrochen, da a) eine längere Dauer für den ohnehin geschwächten Patienten unzumutbar war und b) infolge

des Unwirksamwerdens von Pilocarpin innerhalb von 30 Minuten eine weitere Speichelsekretion nicht zu erwarten war und uns rasch aufeinander folgende Pilocarpingaben nicht ratsam erschienen.

b) Elektrolytveränderungen

1) Vor der Bestrahlung

Wegen fehlender klinischer Veränderungen der Parotisdrüsen sahen wir den vor der Bestrahlung gewonnenen Parotisspeichel als nicht pathologisch verändert an. Schon zu diesem Zeitpunkt unterschieden sich die Elektrolytkonzentrationen des Speichels unserer Versuchspersonen erheblich voneinander. Die von uns untersuchten Speichelproben sind auch vor der Bestrahlung nach Stimulation durch Pilocarpin gewonnen worden. Dies sei noch einmal betont, da sich nach HANSON⁷⁾ der stimulierte Speichel in fast gesetzmäßiger Weise vom sogenannten Ruhespeichel unterscheidet. Während nach HANSON⁷⁾ der im Ruhespeichel gefundene relative Kalium-Überschuß sich im stimulierten Speichel zugunsten des Natriums verschiebt, konnten wir bei allen Patienten vor der Behandlung einen auffallend niedrigen Natriumgehalt feststellen. Bis auf eine Ausnahme lagen auch unsere Calciumwerte wesentlich niedriger als die von HANSON⁷⁾ angegebenen Werte. Die von uns gefundenen Kalium-Werte stimmen mit denen anderer Autoren überein (HANSON,⁷⁾ RAUCH¹³⁾, GEIGY-Tabellen⁴⁾).

2) Im Verlauf der Bestrahlung

Mit steigender Strahlendosis konnte bei allen Patienten eine Erhöhung der Konzentrationen von Natrium, Kalium oder Calcium in den Speichelproben gefunden werden. Schon nach einer

Strahlenapplikation von 200 Gamma-R war in fast allen Fällen eine Erhöhung der Elektrolytkonzentrationen nachweisbar.

Die Tabellen 1 - 3 geben einen Überblick über die gefundenen Elektrolytwerte in mval pro Liter.

Tab. 1:
Konzentration von Natrium vor und während der Bestrahlung.

Pat.	vor	200	400	600	800	1000	1200	1400	1600	1800	Gamma-R
Gruppe I											
Di.	5,1	6,4	8,2	8,8							
Bo.	6,8	10,4	11,3	11,4							
Ro.	1,2	1,5	1,9	2,0							
Wi.	12,0	4,9	12,2	9,1							
MW	6,27	5,30	8,4	8,0							
Gruppe II											
Ha.	6,4	-	69,8	65,6	66,2	65,2					
Ste.	5,2	8,0	11,8	27,2	21,8	28,6					
En.	2,2	4,0	6,0	13,1	15,9	18,2					
Be.	4,4	8,1	23,5	45,4	51,3	54,2					
MW	4,55	6,7	27,78	35,35	38,8	41,55					
Gruppe III											
Sch.	2,0	1,9	2,2	1,0	-	4,4	5,7	9,4	-	-	
Wo.	11,0	9,8	-	17,9	22,6	11,5	22,2	31,2	-	-	
Sto.	3,5	4,3	3,0	3,0	6,1	5,8	6,0	-	15,8	16,5	
Fl.	8,2	8,8	10,2	11,6	12,2	12,4	14,0	9,5	17,2	17,0	
MW	6,18	6,2	5,13	8,62	13,6	11,03	11,9	16,7	16,5	16,75	

Tab. 2

Konzentration von Kalium vor und während der Bestrahlung.

Pat.	vor	200	400	600	800	1000	1200	1400	1600	1800	Gamma-R
Gruppe I											
Di.	19,9	30,2	33,7	32,0							
Do.	26,1	19,1	20,2	27,9							
Ro.	56,7	57,0	75,7	80,0							
Wi.	20,5	17,9	14,6	28,9							
MW	30,8	28,55	36,05	42,20							
Gruppe II											
Ha.	17,5	-	12,4	18,6	30,0	32,2					
Ste.	16,0	28,2	22,8	24,2	32,9	33,3					
En.	21,0	22,9	24,0	22,4	19,7	24,7					
Be.	26,4	20,6	29,5	23,4	34,0	38,3					
MW	20,25	23,9	22,18	22,15	29,15	32,12					
Gruppe III											
Sch.	26,6	56,0	25,9	25,0	-	31,4	52,9	34,5	-	-	
W.C.	19,0	17,5	-	24,5	22,5	18,2	17,6	16,7	-	-	
St.	33,8	31,4	9,5	28,6	26,2	45,6	24,9	-	38,6	35,1	
Fl.	15,0	8,2	9,4	11,7	1,0	27,2	34,5	53,4	75,0	33,1	
MW	23,5	28,5	11,2	17,45	19,56	31,1	34,98	34,87	56,8	34,1	

Tab. 3.

Konzentration von Calcium vor und während der Bestrahlung.

Pat.	vor	200	400	600	800	1000	1200	1400	1600	1800 Gamma-R
Gruppe I										
Di.	0,396	0,375	0,86	1,25						
Bo.	0,95	1,29	1,68	2,20						
Ro.	0,39	1,46	2,25	4,92						
Wi.	0,60	0,70	0,68	1,90						
MW	0,584	3,456	1,35	2,56						
Gruppe II										
Ha.	0,81	-	1,46	1,85	3,20	4,35				
Ste.	0,88	0,82	1,54	1,58	1,80	1,85				
En.	0,96	1,19	1,18	0,78	0,97	1,20				
Be.	0,12	0,66	0,68	2,09	3,02	3,43				
MW	0,692	0,89	1,215	2,1	2,29	2,71				
Gruppe III										
Sch.	3,04	3,05	2,10	1,79	-	1,79	2,84	3,12	-	-
Wg.	0,79	0,68	-	1,26	0,56	1,10	1,14	1,07	-	-
Sto.	1,1	0,74	0,48	0,51	0,35	0,78	0,72	0,82	0,82	1,49
Fl.	1,15	0,80	1,35	1,87	2,0	2,14	2,95	3,42	4,46	1,69
MW	1,52	1,32	0,98	1,35	0,97	1,452	1,452	2,805	2,64	1,59

Für die Zunahme der Elektrolytkonzentrationen mit steigender Strahlendosis gibt es verschiedene Erklärungsmöglichkeiten. RAUCH¹³⁾ weist im Rahmen einer Untersuchung über die Regulationen der Speicheldrüsentätigkeit darauf hin, daß auch entzündliche Vorgänge in der Drüse den Charakter des Speichels beeinflussen. "Da die Entzündung definitionsgemäß durch den exsudativen Durchtritt von Blutplasma sowie zellulärer Elemente charakterisiert ist, finden wir die blutplasmatischen extrazellulären Elektrolyte vermehrt im Speichel wieder" (RAUCH¹³⁾).

Die in unseren Untersuchungen gefundene Erhöhung der Natriumkonzentration kann also als Folge der nach Bestrahlung in allen Fällen auftretenden Entzündung angesehen werden.

GRÜNBERG^{5,6)} zeigt an histologischen Untersuchungen von bestrahlten Speicheldrüsen, daß das Epithel der Drüsenausführungsgänge verändert ist - unterschiedlich hohes Epithel, unregelmäßig große Zellkerne, vereinzelt Zellvakuolen. Da der in den Acini gebildete Speichel auf dem Weg durch das Gangsystem durch aktive Zellvorgänge geändert wird (PICHOTKA¹¹⁾ vergleicht die Speichelbildung mit der Harnbereitung), kann die Epithelschädigung als Ursache für einen verminderten Austausch der Elektrolyte im Gangsystem angenommen werden, so daß diese vermehrt im Speichel erscheinen. Solche Epithelveränderungen in den Drüsenausführungsgängen müssen auch bei unseren Patienten als Ursache für die Elektrolyterhöhung im Speichel der bestrahlten Patienten in Betracht gezogen werden.

Während bei unseren Untersuchungen keine Gesetzmäßigkeit beim Ansteigen des Kaliums beobachtet werden konnte, stellt BURGEN¹⁾ fest, daß während der Bestrahlung die Kalium-Sekretion zunächst sehr steil, dann jedoch langsamer ansteigt. Er erklärt dies als strahlenbedingte erhöhte Durchlässigkeit der Zellmembran für intrazelluläres Kalium.

Aus den experimentell ermittelten Werten errechneten wir die Mittelwerte nach folgender Formel:

Mittelwert =

Summe der Elektrolytkonzentrationen dividiert durch Anzahl der Parotisspeichelpuben.

Werden nun die Mittelwerte der Elektrolytkonzentrationen der einzelnen Gruppen graphisch gegen die entsprechenden Strahlendosen aufgetragen, so ergibt sich ebenfalls eindeutig eine Zunahme der Konzentrationen von Natrium, Kalium und Calcium im Parotisspeichel mit zunehmender Strahlendosis (Tabellen 4 - 6).

Tabelle 4:

Mittelwerte der Natriumkonzentrationen des durch Sondierung gewonnenen Parotisspeichels der drei Patientengruppen in Abhängigkeit von der Strahlendosis.

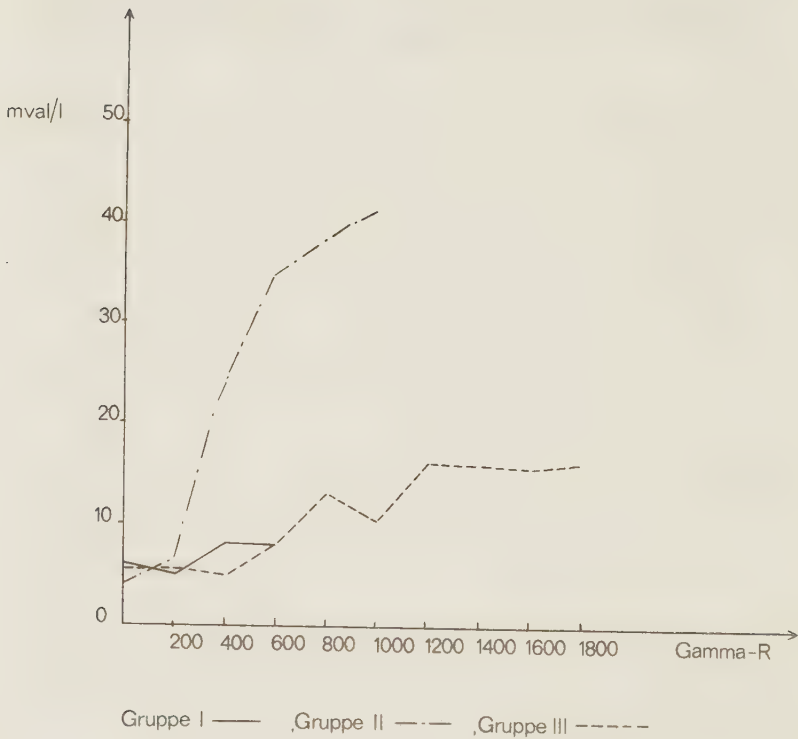


Tabelle 5:

Mittelwerte der Kaliumkonzentrationen des durch Sondierung gewonnenen Parotisspeichels der drei Patientengruppen in Abhängigkeit von der Strahlendosis.

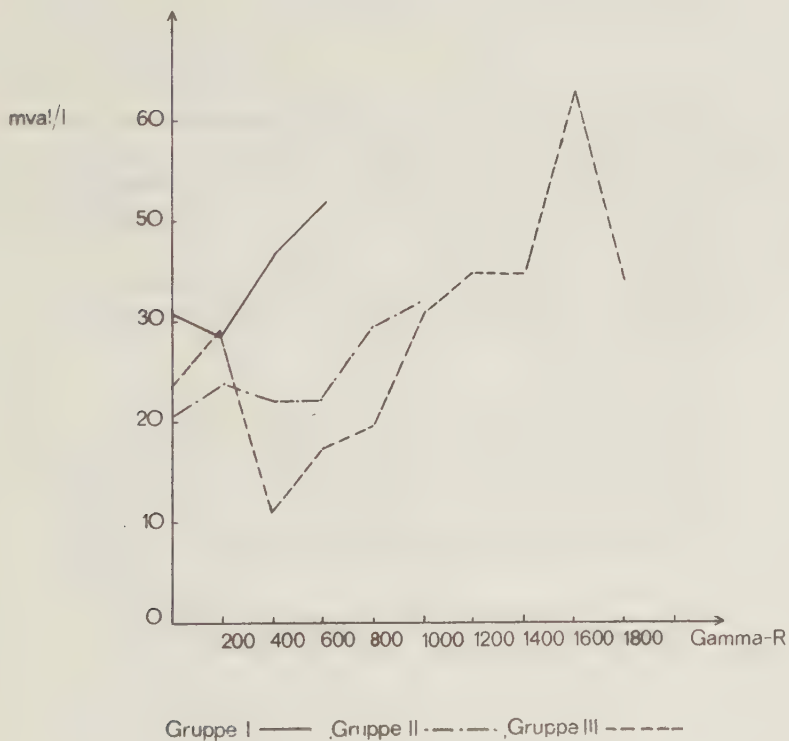
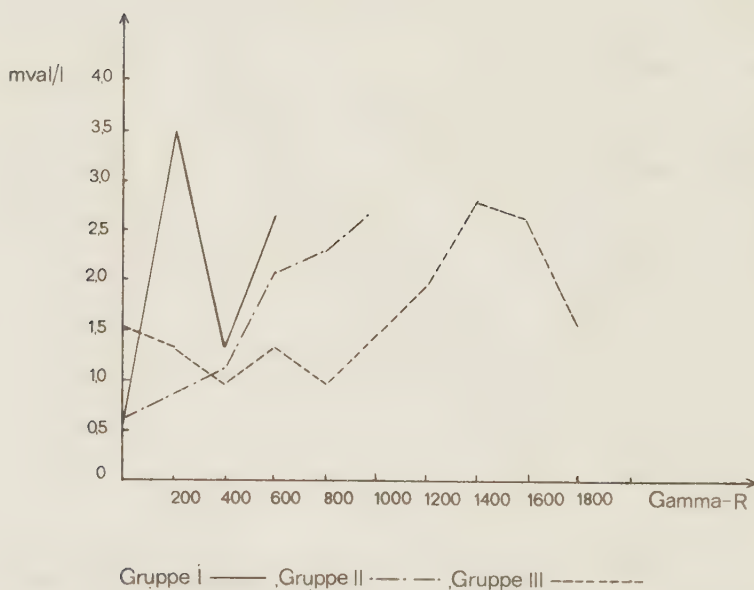


Tabelle 6:

Mittelwerte der Calciumkonzentrationen des durch Sondierung gewonnenen Parotisspeichels der drei Patientengruppen in Abhängigkeit von der Strahlendosis.



c) Veränderungen der Alpha-Amylase

Eine von der Bestrahlungsdosis abhängige Veränderung in der Konzentration der Alpha-Amylase des Parotisspeichels konnte bei unseren Untersuchungen nicht gefunden werden. Man erkennt zwar erhebliche inter- und intraindividuelle Schwankungen - siehe Tabelle 7 - die Mittelwerte der Alpha-Amylase-Konzentrationen zeigen jedoch keine wesentlichen Veränderungen.

Bei Betrachtung der graphischen Darstellung der Mittelwerte der Alpha-Amylase-Konzentrationen der drei Patientengruppen - Tabelle 8 - zeigt sich, daß die Kurven nach kurzem Absinken oder Ansteigen wieder zum Ausgangswert zurückkommen.

Die Mittelwerte berechneten wir wie bei den Elektrolyten aus den experimentell ermittelten Werten nach der Formel

Mittelwert =

Summe der Alpha-Amylase-Konzentrationen dividiert durch Anzahl der Parotisspeichelproben.

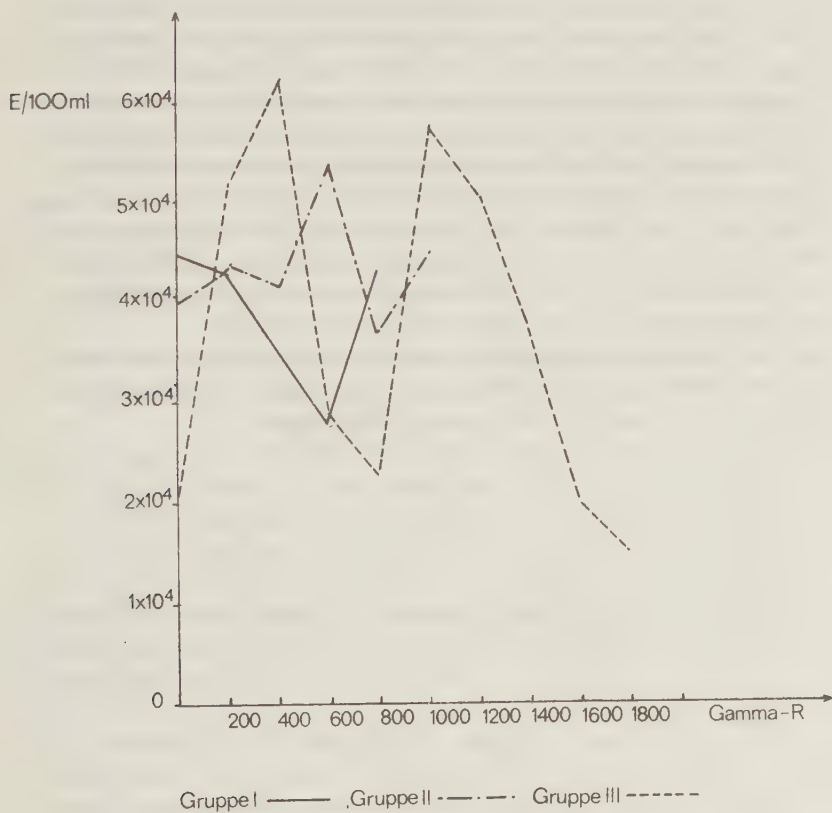
Tab. 7.

Konzentration der Alpha-Amylase vor und während der Bestrahlung in Street-Close-Einheiten pro 100ml.

Pat.	vor	200	400	600	800	1000	1200	1400	1600	1800	Gamm-R
Gruppe I											
Di.	20000	24200	28700	36000							
Bo.	30100	43200	45900	43800							
Ro.	46600	45000	31100	81200							
Wi.	84200	61600	6920	11080							
MW	45225	43300	28150	43020							
Gruppe II											
Ha.	57600	-	78600	48700	50000	61780					
Ste.	15750	47600	14240	22300	23300	22560					
En.	22400	25800	35260	13500	11220	15600					
Be.	65000	63000	40440	135000	75630	80720					
MW	4 d40	44100	42135	54080	37530	45160					
Gruppe III											
Sch.	13680	119600	65000	60800	-	145200	120600	30120	-	-	
Wo.	22010	-	151500	25900	39100	49600	14850	38550	-	-	
Sto.	28140	28060	18480	13580	16440	5980	1094	-	936	19140	
Fl.	20200	20500	16650	19300	14950	32930	69800	48450	40200	12310	
MW	21030	52730	62900	29890	23490	58680	51080	38700	20518	15720	

Tabelle 8:

Mittelwerte der Alpha-Amylasekonzentrationen des durch Sondierung gewonnenen Parotispeichels der drei Patientengruppen in Abhängigkeit von der Strahlendosis.



d) Nachuntersuchungen

Nach beendeter Radiotherapie mit einer Strahlenapplikation von 8000 Gamma-R kamen die Patienten anfänglich in 14tägigen, dann in größeren Abständen zur sogenannten Strahlensprechstunde in unsere Klinik. Sie wurden von Hals-Nasen-Ohren-Fachärzten und Strahlentherapeuten gemeinsam nachuntersucht. Bis zur Dauer von einem Jahr nach erfolgter Bestrahlung haben wir die Patienten regelmäßig kontrolliert. Bei den einzelnen Kontrolluntersuchungen injizierten wir wieder 0,1 ml 0,01-%iges Pilocarpin subcutan, sondierten den Ausführungsgang der Glandula Parotis und spülten mit dem Mucolyticum Lappe der Firma Lappe, in der Absicht, dadurch entzündliche Verklebungen und Schleimpfröpfe zu beseitigen. Bei 4 Patienten konnte ein brauner, zäher Schleimpfropf von zylindrischer Form aus dem Stenon'schen Gang entfernt werden. In den anderen Fällen war die Spülung erfolglos. Es war bei keinem Patienten innerhalb eines Jahres nach der letzten Strahlenapplikation zu einem Wiedereinsetzen der Speichelsekretion aus den Parotisdrüsen gekommen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Von 12 Patienten, die wegen eines malignen Tumors der Nase oder des Pharynx mit Telekobalt bestrahlt wurden, wobei die gesunden Parotisdrüsen im Bestrahlungsfeld lagen, wurden Änderungen der Menge und der Zusammensetzung des Parotisspeichels in Abhängigkeit von der Strahlendosis ermittelt.

Die Stimulation der Speicheldrüsen erfolgte in allen Fällen mit Pilocarpin. Zur Abnahme des Speichels aus dem Orificium des Stenon'schen Ganges verwendeten wir Polyäthylenschläuche. Die Elektrolytanalyse wurde flammenphotometrisch durchgeführt. Die Alpha-Amylase wurde nach der Methode von Street-Close bestimmt.

Wir kamen zu folgenden Ergebnissen:

- 1) Mit zunehmender Strahlendosis nahm die Speichelmenge ab. Zwischen 600 und 1800 Gamma-R sistierte die Speichelsekretion.
- 2) Im Parotisspeichel konnte während der Bestrahlung ein Ansteigen der Elektrolytkonzentrationen festgestellt werden.
- 3) Die Alpha-Amylasekonzentration blieb weitgehend konstant.
- 4) Ein Jahr nach der letzten Strahlenapplikation konnte in keinem Falle trotz Stimulation mit Pilocarpin, Spülungen mit Mucolyticum Lappe und Sondieren des Ganges ein Wiedereinsetzen der Speichelsekretion der Glandula Parotis beobachtet werden.

Die Ursachen für die gefundenen Veränderungen der Speichelsekretion bei und nach Telekobaltbestrahlung werden zu pathohistologischen und histochemischen Untersuchungen anderer Autoren in Relation gebracht.

F. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Bei der Gewinnung unserer Speichelproben nach Beginn der Bestrahlung stellten wir fest, daß schon nach relativ geringer Strahlendosis (höchstens 1800 Gamma-R) bei keinem unserer 12 Patienten mehr Speichel zu gewinnen war.

Ursache für das Sistieren der Speichelsekretion war neben den strahlenbedingten entzündlichen Veränderungen der Schleimhaut, die, wie wir ausgeführt haben auch das Einführen des Polyäthylenschlauches erschwerten oder gar unmöglich machten, eine echte Strahlenschädigung des sezernierenden Epithels. Diese Auffassung wird durch die starke Trockenheit des Mundes belegt.

Sie entspricht den histologischen und histochemischen Untersuchungen von GRÜNBERG^{5,6)}, der nachwies, daß die entzündliche Reaktion in der Lamina propria der Mukosa und die histologisch nachweisbare Alteration des Speicheldrüsenepithels durch die Bestrahlung einen konstanten Befund darstellen und der nach entsprechender Dosis immer anzutreffenden trockenen Schleimhaut im Bestrahlungsgebiet entsprechen.

GRÜNBERG^{5,6)} fand in den serösen Anteilen der kleinen, in der Lamina propria der Schleimhaut gelegenen Drüsen Kern- und Zellvakuolen sowie Kernvergrößerungen, die sich auch längere Zeit nach Beendigung der Bestrahlung noch nachweisen ließen. Das interstitielle Bindegewebe war während und kurz nach der Bestrahlung durch Rundzellen infiltriert und Wochen bis Monate nach Beendigung der Bestrahlung im Sinne einer Fibrose vermehrt. Zur Erklärung der irreversiblen Speichelsekretionsstörung zieht GRÜNBERG^{5,6)} die Tatsache heran, daß die auf die Bestrahlung zurückzuführende Vergrößerung des Zellkerndurchmesser irreversibel ist. Nach seinen Untersuchungen wird das Drüsengewebe durch eine Bestrahlungsdosis von 6000 Gamma-R irreversibel geschädigt.

Systematische pathohistologische Untersuchungen von SEIFERT und GEIER¹⁶⁾ an 115 bestrahlten Speicheldrüsen führten zur Feststellung charakteristischer Gesetzmäßigkeiten im Ablauf einer Strahlensialadenitis. Danach bestehen zwischen Strahlen-

dosis und Ausmaß der Drüsenveränderungen direkte Beziehungen. Die Autoren konnten zeigen, daß die Strahlenwirkung zunächst zu Membranschäden führt, die sowohl die intracytoplasmatischen Zellorganellen als auch den Zellkern und die Zellmembranen betreffen. Wassereinstrom in die Zelle, Elektrolytverschiebungen, pH-Veränderungen und ein Abfall der Enzymaktivitäten sind die Folgen in den geschädigten Zellen. Die Zellzerstörung führt weiter zum Austritt von Speichelsekret in das Drüseninterstitium und zu einem Anstieg der Serumamylase. Entzündungsreaktionen im Drüseninterstitium und Veränderungen in der Zusammensetzung und Menge des Speichelsekretes, im weiteren Verlauf der Bestrahlung eine fortschreitende Zerstörung von Drüsenparenchym und eine Abnahme der Sekretmenge sind das morphologische Substrat dieses Prozesses. Außer der Zerstörung des Drüsenepithels sind auch Reaktionen der Gefäße und Umgestaltungen des Gangepithels als Merkmale der Strahlenschädigung zu verzeichnen. Die Veränderungen am Gefäßsystem führen über eine Schädigung der Speicheldrüsendurchblutung zu einer zusätzlichen Schädigung des Drüsengewebes. Das Gangepithel wird nach den Untersuchungen von SEIFERT und GEIER¹⁶⁾ im Verlaufe der Bestrahlung durch Becherzellen mit Schleimbildung und auch durch Plattenepithel ersetzt, was die Zusammensetzung des Speichelsekretes im Sinne einer Erhöhung der Viskosität und damit den Sekretabfluß verändert. Die entzündlichen Veränderungen im Bereich der Schleimhaut der Mundhöhle sind somit auch als indirekte Folge dieser Schädigung des Drüsenepithels durch die Strahlenwirkung aufzufassen. Die Trockenheit des Mundes als Folge der Schädigung des Drüsenparenchyms tritt im allgemeinen bei einer Strahlendosis über 1000 Gamma-R auf. Bei 4 unserer Patienten war ein völliges Sistieren der Speichelsekretion aus der Glandula Parotis bereits nach 600 Gamma-R eingetreten.

Für die Erhöhung der Elektrolytkonzentrationen im Speichelsekret, die wir bei allen Patienten feststellen konnten, kamen nach den kurz referierten Untersuchungsergebnissen als Ursachen die Verminderung und die Eindickung des Speichelsekretes, vor allem aber die Änderung seiner Zusammensetzung infolge der Strahlenschädigung des Drüsenparenchyms in Betracht. Aufgrund der erwähnten histologischen Untersuchungen muß man annehmen, daß das Epithel der Speicheldrüsengangmukosa durch die Strahlenwirkung in seiner Funktion ebenfalls geschädigt ist. Nach RAUCH^{12,13)} finden dort Resorptionsvorgänge statt. Auch eine Resorptionsstörung in den Speicheldrüsen könnte für die von uns gefundene Steigerung der Elektrolytkonzentrationen im Laufe der Bestrahlung als Erklärung herangezogen werden.

Schließlich wird auch verständlich, daß wir nach Applikation von 8000 Gamma-R bei keinem unserer Patienten ein Jahr nach Beendigung der Bestrahlung ein Wiedereinsetzen der Speichelsekretion beobachten konnten. Die Verfettung der Drüsenacini und die weitgehende Fibrosierung des Interstitiums, ferner die Veränderungen der Gangepithelien bieten hierfür eine hinreichende Erklärung. Angesichts der Irreversibilität dieser Veränderungen ist nicht damit zu rechnen, daß längere Zeit nach der Bestrahlung eine Sekretion wieder in Gang kommt. Die einzige therapeutische Möglichkeit zur Linderung der Beschwerden der Patienten könnte in der Anwendung eines geeigneten Speichelersatzpräparates gesehen werden.

LITERATUR

- 1) Burgen, A.S.V.:
Secretion of potassium in saliva.
J. Physiol. (London) 132, 20-39 (1956)
- 2) Eppendorf - Arbeitsvorschrift V 750-A
Eppendorf Gerätebau Hamburg
- 3) Frank, R.M., J. Herdly and E.Philippe:
Acquired dental defects and salivary gland lesions
after irradiation for carcinoma.
J. Amer. Dent. Assn. 70, 868-885 (1965)
- 4) Geigy:
Wissenschaftliche Tabellen, 6. Auflage 1960
- 5) Grünberg, H.:
Histologische und karyometrische Veränderungen kleiner
und großer Speicheldrüsen des Menschen nach Einwirkung
ionisierender Strahlen (Kobalt-60).
Arch. Ohr., Nas., Kehl.h.k. 184, 235-248 (1964)
- 6) Grünberg, H.:
Über Gewebsreaktionen nach Bestrahlung mit Kobalt-60.
Arch. Ohr., Nas., Kehl.h.k. 183, 397-401 (1964)
- 7) Hanson, H.:
Zusammensetzung und Funktion des Speichels.
DZZ 16, 143-152 (1961)
- 8) Hülse, R.:
Symptomatik und Therapie von Strahlenreaktionen im
Kopf-Hals-Bereich.
Zschr. Laryng. Rhinol. 50, 133-140 (1971)
- 9) Kuschinsky, G. und H. Lüllmann:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, Stuttgart 1967

- 10) Mattenheimer, H.:
Mikromethoden für das klinisch-chemische und biochemische Laboratorium. Zweite Aufl., Berlin 1966
- 11) Pichotka, G.:
Verdauungsapparat, in: Lehrbuch der Physiologie, hrsg. v. W. Keidel, Stuttgart 1967
- 12) Rauch, S. und A. Köstlin:
Die Speicheldrüsen des Menschen. Stuttgart 1959
- 13) Rauch, S.:
Physiologie und Pathologie der Regulationen der Speicheldrüsentätigkeit.
DZZ 16, 153-160 (1961)
- 14) Rauen, H.M.:
Biochemisches Taschenbuch. Berlin 1956
- 15) Seifert, G.:
Zur Pathogenese der Speicheldrüsenschwellung, in: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, 46. Tagung, Stuttgart 1962
- 16) Seifert, G. und W. Geier:
Zur Pathologie der Strahlensialadenitis.
Zschr. Laryng. Rhinol. 50, 376-388 (1971)

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. J. G o s e p a t h , für die freundliche Überlassung des Themas und für die wertvollen Hinweise bei der Ausarbeitung.

Gleichzeitig möchte ich nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. med. W. K l e y , Direktor der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universitätskliniken Mainz, meinen besonderen Dank zu sagen für die großzügige Bereitstellung des biochemischen Labors und die Übernahme des Korreferates.

L e b e n s l a u f

Am 3. Juli 1939 wurde ich als erstes Kind des Kaufmannes Theodor Becker und seiner Ehefrau Christina, geborene Unkelbach, in Eppelsheim in Rheinhessen geboren.

Im September 1945 wurde ich in Eppelsheim eingeschult.
Ab März 1950 besuchte ich das Gymnasium in Alzey.
1961 legte ich die Reifeprüfung am Abendgymnasium in Darmstadt ab.

Im Sommersemester 1961 begann ich mit dem Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich bis zum Staatsexamen am 10. Januar 1968 studierte.
Anschließend absolvierte ich meine Medizinalassistentenzeit an den Universitätskliniken in Mainz und am Stadt-krankenhaus Worms.

Nach Erhalten der Approbation leistete ich vom 1. Januar 1970 bis zum 15. Februar 1971 meinen Grundwehrdienst als Stabsarzt ab.

Meine Facharztausbildung begann ich in der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universitätskliniken Mainz im März 1971.
Seit Februar 1972 bin ich in der neu eröffneten Schwerpunkt-
punkt-
abteilung für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten bei Prof. Dr. Gosepath am Mutterhaus in Trier tätig.

Seit dem 25. 9. 1968 bin ich mit der Ärztin Dr. med. Christine, geb. Westenberger, verheiratet. Wir haben zwei Kinder.

